



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Farmacogenética y antipsicóticos: eficacia terapéutica  
y reacciones adversas.**

Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic  
efficacy and side effects.

**Autor:** Dña. Blanca Dopazo López

**Director/es:** D. Álvaro Díaz Martínez  
D. Emilio Garro Martínez

**Santander, Junio 2020**

## ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
2. Objetivos.....	3
3. Metodología .....	4
4. Fármacos antipsicóticos. ....	4
4.1. Mecanismo de acción: efecto del bloqueo del receptor D2.....	4
4.2. Grupos de fármacos antipsicóticos .....	6
4.2.1. Antipsicóticos típicos .....	6
4.2.2. Antipsicóticos atípicos .....	6
4.Receptores no dopaminérgicos implicados en los efectos de los antipsicóticos.....	7
4.3.1. Receptores serotoninérgicos. ....	7
4.3.2. Receptores muscarínicos M1.....	9
4.3.3. Receptores adrenérgicos $\alpha 1$ .....	9
4.3.4. Receptores histaminérgicos H1. ....	9
4.4 Farmacocinética de los antipsicóticos.....	10
4.5 Reacciones adversas.....	11
5. Farmacogenética de los antipsicóticos.....	13
5.1. Citocromo P-450.....	13
5.1.1. CYP2D6.....	17
5.1.2. CYP1A2 .....	18
5.1.3. CYP3A .....	19
5.2. Sistema dopaminérgico.....	20
5.2.1. Receptores dopaminérgicos. ....	20
5.2.2. Gen <i>COMT</i> .....	11
5.3. Sistema serotoninérgico.....	21
5.3.1. <i>HTR2A</i> . ....	21
5.3.2. <i>HTR2C</i> .....	22
5.3.3. <i>HTR1A</i> .....	22
5.4. Otros genes .....	22
6. GWASs (Genome-Wide Association Studies) .....	23
7. Farmacogenética y reacciones adversas de los antipsicóticos. ....	24
7.1 Reacciones adversas motoras .....	24
7.2 Síndrome metabólico-Ganancia de peso. ....	25
7.3. Hiperprolactinemia.....	26
7.4. Agranulocitosis. ....	27
8. Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	29
Agradecimientos.....	31

## Resumen/Abstract

Los fármacos antipsicóticos son ampliamente utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas, entre ellas la esquizofrenia. Existe una gran variabilidad en la respuesta individual a los diferentes antipsicóticos, así como en la aparición de reacciones adversas. Numerosas variantes genéticas han demostrado influir en la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos, siendo responsables en parte de la gran variabilidad existente entre individuos. Estas relaciones farmacogenéticas han sido investigadas en numerosos estudios, existiendo actualmente test clínicos que incorporan algunos de estos marcadores genéticos, aunque su aplicación clínica es todavía discutida. Esta revisión incluye los polimorfismos en diferentes genes que se han asociado con la respuesta y las reacciones adversas de los antipsicóticos, entre los que destacan los genes de los citocromo P-450, los receptores dopaminérgicos y los receptores serotoninérgicos. La aplicación a la clínica de estos hallazgos todavía es limitada, pero el estudio de los factores farmacogenéticos puede ayudar a optimizar las estrategias terapéuticas, previniendo la aparición de efectos adversos y la respuesta clínica.

**Palabras clave:** antipsicóticos, farmacogenética, citocromo P-450, polimorfismos.

Antipsychotic drugs are widely used in the treatment of different psychiatric illnesses, including schizophrenia. There is great variability in individual response to the different antipsychotics, as well as in the appearance of adverse reactions. Numerous genetic variants have been shown to influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these drugs, being responsible for the great variability that exists between individuals. These pharmacogenetic associations have been investigated in numerous studies, and there are currently clinical tests that include some of these genetic markers, although their clinical application is still discussed. This review includes polymorphisms in different genes that have been associated with the response and adverse reactions of antipsychotics, among which genes of cytochrome P-450, dopaminergic receptors and serotonergic receptors stand out. The clinical application of these findings is still limited, but the study of pharmacogenetic factors can help to optimize therapeutic strategies, preventing the appearance of adverse effects and the clinical response.

**Keywords:** antipsychotics, pharmacogenetic, cytochrome P-450, polymorphisms.

## **1. Introducción**

Los fármacos antipsicóticos son utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión mayor. El primer antipsicótico, la clorpromazina, fue descubierto en la década de 1950, y a partir de ahí surgió el primer grupo de estos fármacos, los antipsicóticos típicos o de primera generación, cuyo mecanismo de acción principal es el bloqueo de los receptores de dopamina, consiguiendo mejorar los síntomas positivos. Posteriormente, surgió el grupo de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, que además del antagonismo de los receptores de dopamina D2 también presentan afinidad por los receptores 5HT2A y 5HT1A, entre otros. Este segundo grupo presenta menor incidencia de reacciones adversas, como trastornos motores, extrapiramidales o hiperprolactinemia.

La incidencia de las reacciones adversas, así como la respuesta al tratamiento, la mejoría de los síntomas positivos, varía de gran manera entre unas personas y otras. Esto ha sido relacionado en numerosos estudios con mecanismos farmacogenéticos. Entre estas variantes genéticas están incluidos numerosos polimorfismos. Estos están relacionados principalmente con polimorfismos en diferentes citocromos P-450, principales metabolizadores de los fármacos. Así mismo, también han sido identificados polimorfismos implicados en los mecanismos de acción de los fármacos, es decir, en los genes de los diferentes receptores a los que se unen estos fármacos. Entre estos, son importantes las variantes en los receptores dopaminérgicos, ya que su antagonismo es uno de los principales mecanismos de acción tanto de los antipsicóticos típicos como atípicos y están íntimamente relacionados con la aparición de reacciones adversas extrapiramidales. También se han identificado polimorfismos en otros receptores, como los serotoninérgicos, por los que los antipsicóticos atípicos tienen mayor afinidad. En muchos casos es necesario ir probando diversos fármacos hasta que se consigue llegar al efecto terapéutico deseado. El conocimiento de estos factores farmacogenéticos puede llegar a permitir seleccionar el fármaco y la dosis de acuerdo a las variantes genéticas, permitiendo una mejor respuesta al tratamiento y elaborar una estrategia terapéutica individualizada.

## **2. Objetivos**

Los objetivos de este trabajo son mostrar los resultados que han sido obtenidos tanto en estudios de polimorfismos como de GWASs (Genome-Wide Association Studies) y que han mostrado una asociación con la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos, relacionando así factores farmacogenéticos con farmacocinéticos y farmacodinámicos. El conocimiento de estas variantes puede ayudar a mejorar el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos si en un futuro se aplica en el ámbito clínico.

### 3. Metodología

Se ha elaborado una revisión bibliográfica buscando en PubMed artículos relacionados con la farmacogenética de los antipsicóticos, y con todos los polimorfismos y variantes en diferentes genes que han sido estudiados para asociarlos con la diferencia de respuesta al tratamiento, así como la aparición de reacciones adversas. Los artículos seleccionados han sido publicados con un máximo de 6 años previos. Posteriormente, se han reflejado los resultados que han demostrado tener una asociación con las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los antipsicóticos.

### 4. Fármacos antipsicóticos

#### 4.1 Mecanismo de acción: efecto del bloqueo del receptor dopaminérgico D2

Existen 5 tipos de receptores de dopamina (D1, D2, D3, D4, y D5), todos los cuales se acoplan a proteínas G. Podemos agruparlos en dos tipos de familias <sup>[1]</sup>:

- a) Tipos D1 y D5: de características similares, se agrupan en la familia D1R (postsinápticos y generalmente excitatorios).
- b) Tipos D2, D3 y D4: se agrupan en la familia D2R (presinápticos y postsinápticos, generalmente inhibitorios).

Los fármacos antipsicóticos tienen como mecanismo común el antagonismo de los receptores de dopamina D2. La hipótesis de la hiperactividad de la dopamina llevó al desarrollo de estos fármacos para el tratamiento de la psicosis <sup>[1]</sup>.

Los receptores de la familia D2 están acoplados a proteínas G e inhiben la adenilil ciclasa, inhibiendo la formación de AMP cíclico y favoreciendo la apertura de canales de potasio que provocan hiperpolarización (figura 1).

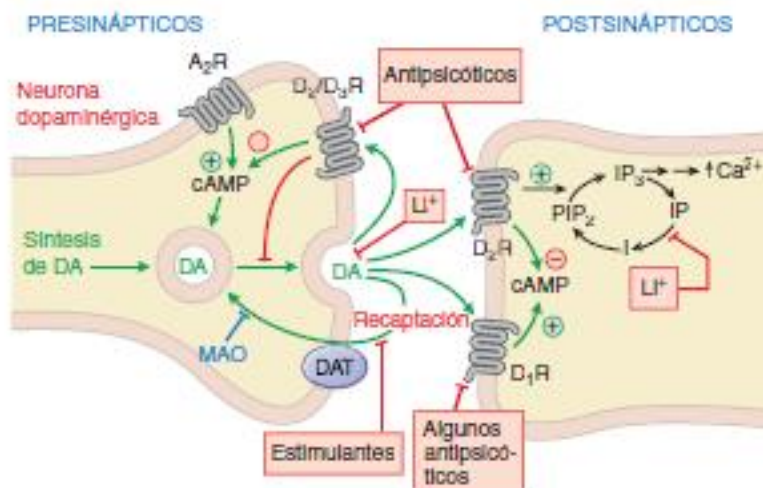
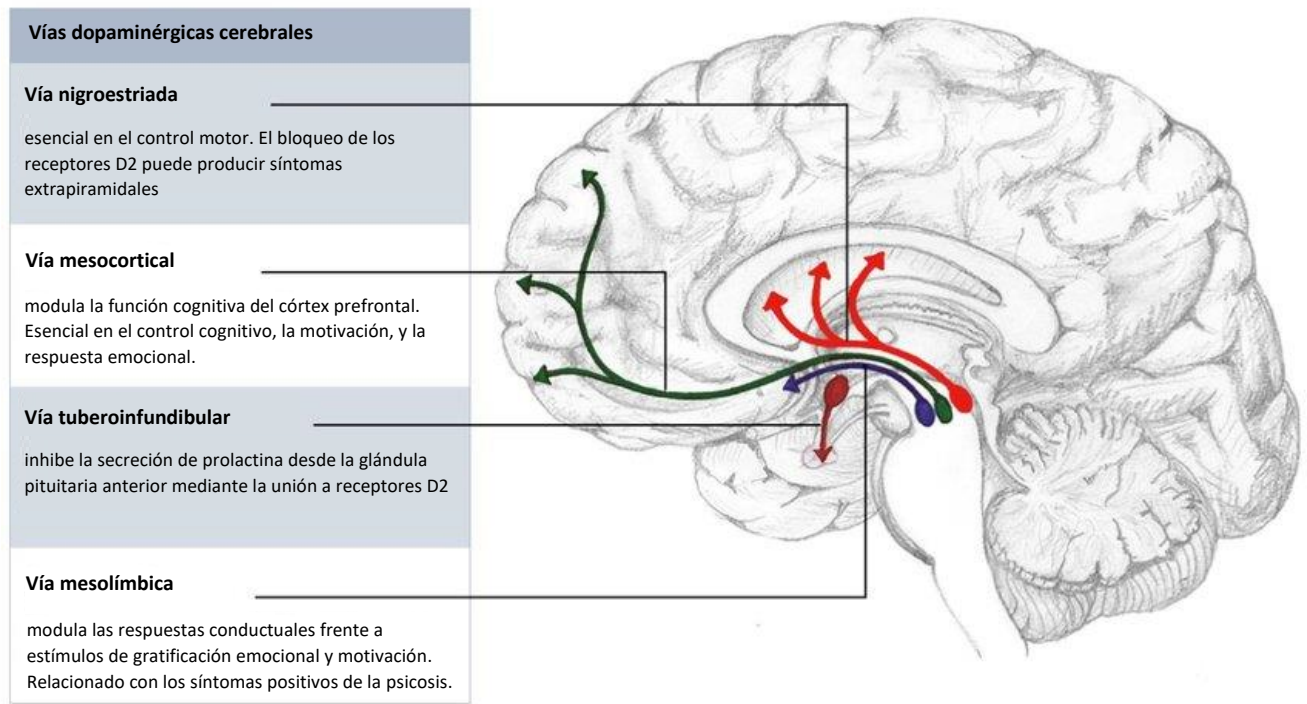


Figura 1. Mecanismo de acción de los antipsicóticos. Extraída de Goodman and Gilman, 12 edición, 2012.

Los receptores dopaminérgicos D2 están presentes en varias vías en el SNC (figura 2), pudiendo los antipsicóticos actuar sobre ellas.

El antagonismo de los receptores D2 provoca el bloqueo de la **vía mesolímbica**, involucrada en los síntomas psicóticos positivos (alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, agitación). Esta vía va desde el mesencéfalo al sistema límbico, y también es la base del circuito del placer, por lo que se puede provocar como efecto secundario la anhedonia o disminución de la capacidad para experimentar placer <sup>[1, 2]</sup>.



*Figura 2. Vías dopaminérgicas en el SNC. Extraída de Tarlan et al, 2018.*

La **vía mesocortical**, que va desde el mesencéfalo a la corteza prefrontal, se relaciona con los síntomas negativos (como depresión, apatía, falta de interés...) y con los cognitivos. Estos síntomas, a diferencia de los positivos, se atribuyen a la disminución de dopamina, por lo que antagonismo de los receptores D2 en esta vía empeora los síntomas negativos y cognitivos, o podría producirlos (síndrome deficitario inducido por neurolepticos) <sup>[1, 2]</sup>.

La **vía nigroestriada** va desde la sustancia negra a los ganglios basales y se encarga de regular los movimientos involuntarios, por lo que el bloqueo de sus receptores D2 puede producir enlentecimiento motor o ausencia de movimiento, llamado neuroleptosis. Es un síndrome extrapiramidal, que se manifiesta en forma de parkinsonismo, con rigidez, temblor y acinesia, distonías agudas (espasmos musculares de cara, cuello y lengua) y acatisia. A largo plazo puede aparecer discinesia tardía, que son movimientos anormales involuntarios normalmente bucolinguales o orofaciales, resistentes al tratamiento, pudiendo ser irreversible <sup>[1, 2]</sup>.

La **vía túbero-infundibular** va desde el hipotálamo a la hipófisis posterior, y el bloqueo de receptores D2 está asociado a desajustes hormonales. Produce hiperprolactinemia, ya que induce su liberación por parte de la glándula pituitaria, causando amenorrea y galactorrea, en ambos sexos. En mujeres postmenopáusicas principalmente también se puede asociar a osteopenia <sup>[1, 2]</sup>.

La vía dopaminérgica más recientemente conocida es la **vía talámica**, vinculada con el sueño y la vigilia <sup>[1, 2]</sup>.

## 4.2 Grupos de fármacos antipsicóticos

### 4.2.1 Antipsicóticos típicos

Los antipsicóticos típicos o de primera generación (tabla 1) tienen el mecanismo común de antagonismo del receptor D2 de la dopamina, con el riesgo de desarrollar efectos secundarios extrapiramidales. La clorpromazina fue el primer antipsicótico usado para el tratamiento de la esquizofrenia, y sus propiedades antipsicóticas se atribuyeron a su antagonismo hacia los receptores de dopamina, especialmente D2. Posteriormente se crearon otros ligandos más selectivos para los receptores D2, como el haloperidol, ya que la clorpromazina tiene afinidad por gran variedad de receptores de neurotransmisores. Este grupo de fármacos mejora los síntomas positivos, pero no son muy eficaces frente los síntomas negativos o cognitivos. Debido a sus efectos secundarios surgieron la siguiente generación de antipsicóticos, los atípicos <sup>[1]</sup>.

*Tabla 1. Principales antipsicóticos típicos*

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS			
Incisivos o de alta potencia		Sedativos o de baja potencia	
Butiferas	Haloperidol Droperidol	Fenotiazinas	Clorpromazina Levomepromazina
Tioxantenos	Zuclopentixol		Perfenazina Flufenazina
Benzamidas	Sulpirida Tiaprida		Tiorizadina

### 4.2.2 Antipsicóticos atípicos

Este grupo de antipsicóticos, también llamados de segunda generación, más nuevos, son antagonistas del receptor 5-HT<sub>2A</sub> a la vez que bloquean con menos potencia que los típicos los receptores D2, causando así escasos efectos secundarios extrapiramidales. Inicialmente el concepto de atipia estaba basado en la ausencia de síntomas extrapiramidales de la clozapina dentro del intervalo terapéutico, junto con el antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Posteriormente, los siguientes fármacos se sintetizaron usando como modelo el cociente de la clozapina 5-HT<sub>2A</sub>/D2 (tabla 2). Este

antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> favorece o complementa la acción anti-D<sub>2</sub>, consiguiendo igual o mayor efecto antipsicótico con menos riesgo de efectos secundarios <sup>[1]</sup>.

También hay que tener presente el concepto de agonismo parcial D<sub>2</sub> que algunos antipsicóticos atípicos pueden presentar, por lo que los efectos del fármaco dependen del sitio en el que estén y de las concentraciones de neurotransmisores. Esto permite equilibrar las concentraciones, haciendo que si los niveles de neurotransmisor son reducidos actúa como agonista y si está en exceso actúa como antagonista. Aripipazol, brexpiprazol y cariprazina actúan de esta manera, reduciendo los síntomas positivos sin producir efectos extrapiramidales ni síntomas negativos <sup>[1]</sup>.

*Tabla 2. Principales antipsicóticos atípicos*

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN	
Clozapina	Aripipazol
Olanzapina	Cariprazina
Quetiapina	
Risperidona, paliperidona	
Ziprasidona	
Amisulprida	
Sertindol	

### 4.3 Receptores no dopaminérgicos implicados en los efectos de los antipsicóticos

#### 4.3.1 Receptores serotoninérgicos

Como ya se ha mencionado, en el caso de los antipsicóticos atípicos, el antagonismo de los **receptores 5-HT<sub>2A</sub>** favorece o complementa la acción anti-D<sub>2</sub>, consiguiendo igual o mayor efecto antipsicótico con menos riesgo de efectos secundarios. A nivel de la corteza cerebral se produce la unión de la serotonina al receptor 5HT<sub>2A</sub> de las neuronas glutamatérgicas; esta mayor actividad glutamatérgica tiene un efecto positivo sobre la liberación de dopamina a nivel cortical. Sin embargo, en el cuerpo estriado, entre las neuronas glutamatérgicas y las dopaminérgicas hay interneuronas GABA, por lo que inhiben la liberación de dopamina. Cuando se bloquean estos receptores 5HT<sub>2A</sub> desaparece esta influencia inhibitoria, por lo que se libera dopamina en el cuerpo estriado, evitando así los síntomas extrapiramidales. La vía túbero-infundibular está vinculada a la producción de prolactina, y la secreción de esta hormona está estimulada por la serotonina e inhibida por la dopamina. Debido a esto, los antipsicóticos típicos al bloquear solo la liberación de dopamina favorecen la hiperprolactinemia. En el caso de los antipsicóticos atípicos, el antagonismo sobre receptores 5HT<sub>2A</sub> podría contrarrestar el efecto del bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>. En definitiva, el bloqueo de receptores



5HT2A reduce los síntomas extrapiramidales y la hiperprolactinemia producidas por los antipsicóticos convencionales o típicos <sup>[1]</sup>.

Los antipsicóticos atípicos también se unen a otros receptores serotoninérgicos como el **receptor 5HT1A**. Estos antipsicóticos presentan un agonismo parcial sobre los receptores 5HT1A, lo que ha demostrado reducir los efectos extrapiramidales. Estos receptores se localizan en la corteza prefrontal (receptores 5HT1A postsinápticos) y los núcleos del rafe en el tronco del encéfalo (receptores 5HT1A presinápticos). La estimulación de estos receptores en la corteza prefrontal aumenta la liberación de dopamina en el estriado, que probablemente inhiba una vía glutamatérgica descendente activadora de la liberación GABA, consiguiendo así que se desinhiban las neuronas dopaminérgicas estriatales. A nivel presináptico, en los núcleos del rafe, estos receptores 5HT1A están en los somas neuronales, y la presencia de serotonina le da una señal al autorreceptor para que la célula frene su liberación, disminuyendo así la cantidad de este neurotransmisor que va desde el rafe a la sustancia negra y el cuerpo estriado. En los ganglios basales la serotonina potencia la liberación de dopamina, por lo que si hay un exceso de serotonina estimulando los receptores presinápticos y frenando su liberación aparecerían efectos extrapiramidales. Por esta razón, los antipsicóticos con agonismo parcial de los receptores 5HT1A actúan como antagonistas en los núcleos del rafe ante el exceso de serotonina, permitiendo la liberación de la misma y consecuentemente de dopamina, evitando los síntomas extrapiramidales <sup>[1, 2]</sup>.

Los **receptores 5-HT2C** modulan la liberación de dopamina y noradrenalina, y el agonismo sobre ellos ha demostrado una reducción importante de dopamina en la vía mesolímbica, siendo esta menor en la vía nigroestriada. También son inhibidores de la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal, y tienen efectos reguladores del hábito alimenticio y el estado de ánimo. Especialmente los antipsicóticos dentro del grupo de las “pinas”, quetiapina, olanzapina o asenapina bloquean estos receptores, con efectos pro-cognitivos y antidepresivos <sup>[1]</sup>.

De todos los antipsicóticos atípicos, solo la clozapina es antagonista de los **receptores 5HT3**, ya que el resto de antipsicóticos se unen de manera muy débil a este receptor. Estos son receptores postsinápticos reguladores de las interneuronas gabaérgicas en diversas áreas del cerebro, por lo que actúan sobre numerosos neurotransmisores, como dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina o histamina <sup>[1]</sup>.

Clozapina, olanzapina y asenapina son también antagonistas de los **receptores 5-HT6**, regulando la liberación de acetilcolina y los procesos cognitivos <sup>[1]</sup>.

Varios antipsicóticos son también antagonistas del **receptor 5HT-7**, relacionado con efectos antidepresivos y reguladores del ritmo circadiano. Clozapina, quetiapina, asenapina, risperidona, paliperidona y lurasidona tienen una afinidad mayor por 5HT-7 que por D2 <sup>[1]</sup>.

### 4.3.2 Receptores muscarínicos M1

El antagonismo a los receptores muscarínicos M1 desplaza la acetilcolina, provocando efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, como boca seca, visión borrosa, embotamiento cognitivo, constipación o retención urinaria. La mayoría de los antipsicóticos atípicos no presentan afinidad muscarínica, por lo que no presentan efectos secundarios anticolinérgicos notables, salvo la quetiapina, que tiene una actividad muscarínica moderada y la clozapina que se relaciona con estreñimiento <sup>[1]</sup>.

### 4.3.3. Receptores adrenérgicos $\alpha_1$

El antagonismo adrenérgico de los receptores  $\alpha_1$  provoca riesgo de hipotensión ortostática, por lo que hay que tener cuidado especialmente con ancianos con tono vasomotor deficiente. Otros efectos son la disminución de la tensión arterial, mareo y disfunción sexual <sup>[1]</sup>.

### 4.3.4. Receptores histaminérgicos H1

El antagonismo de los receptores H1 provocan sedación y aumento de peso mediante la estimulación del apetito. A parte de los fármacos de primera generación, como clorpromazina y tioridazona, la clozapina y quetiapina también pueden producir efectos sedantes y aumento de peso <sup>[1]</sup>.

En la tabla 3 se muestra la afinidad de algunos fármacos antipsicóticos por distintos tipos de receptores, lo que explicaría sus efectos farmacológicos terapéuticos y adversos.

*Tabla 3. Afinidad de algunos fármacos antipsicóticos típicos y atípicos por distintos tipos receptores*

RECEPTOR	D1	D2	D3	D4	5-HT1A	5-HT1D	5-HT2A	5-HT2C	5-HT6	5-HT7	$\alpha_1$	$\alpha_2$	H1	M1
Haloperidol	+	++++	++	+++			+				+++			
Perfernazina /Fluflenazina		++++		+			+++				++			
Clozapina	+	++	+	++	+		+++	++	++	++	+++	+	+++	++++
Risperidona	+	++++	++	+++		+	++++	++		+++	+++	++	+	
Olanzapina	++	+++	+	++			+++	++	++		++	+	+++	+++
Quetiapina		+					+				+++			++
Ziprasidona	+	+++	++	++	+++	+++	++++	++++	+	+++	++		+	
Aripiprazol	+	++++	++++	++	+++		++	++	+	++	+		+	

**En resumen**, los antipsicóticos típicos incisivos (haloperidol, droperidol, zuclopentixol, tiaprida y sulpirida) tienen elevada potencia antipsicótica y son eficaces contra los síntomas positivos, pero no frente a los negativos, y además presentan muchos efectos secundarios extrapiramidales. Por otra parte, los antipsicóticos sedativos (clorpromazina, levomepromazina, flufenazina, perfenazina o tioridazina) tienen menor efecto antipsicótico, efecto sedante, efectos extrapiramidales, efectos anticolinérgicos y pueden provocar ortostatismo. Por el contrario, los antipsicóticos atípicos tienen menos efectos secundarios que los de primera generación, disminuyendo el riesgo de síntomas extrapiramidales, así como efectos relacionados con la rapidez de los procesos mentales o anhedonia <sup>[1]</sup>.

#### 4.4 Farmacocinética de los antipsicóticos

Respecto a la **absorción**, es considerable en casi todos los compuestos. La mayoría de los comprimidos de desintegración oral y preparados líquidos tienen farmacocinética similar, ya que la absorción en la mucosa es escasa y los efectos dependen del fármaco. La asenapina es la excepción, ya que se administra vía sublingual y su absorción es a través de la mucosa oral. La vía intramuscular de administración evita parte del metabolismo entérico del primer paso, consiguiendo a los 15-30 minutos concentraciones en plasma cuantificables. Los efectos biológicos de las dosis individuales de estos fármacos suelen persistir un mínimo de 24 horas, a pesar de que las semividas pueden ser breves, lo que permite la administración una sola vez al día. <sup>[1]</sup>.

La mayoría de los antipsicóticos son muy lipófilos, con volúmenes de **distribución** manifiestos de hasta 20 L/kg, por lo que se unen a las membranas y proteínas y se acumulan en tejidos como cerebro y pulmón, con gran aporte sanguíneo. También pasan a la circulación fetal y a la leche materna. Los estudios cinéticos han demostrado que los antipsicóticos no desplazan a otros fármacos unidos a la prealbúmina o albúmina de manera importante <sup>[1]</sup>.

Todos los antipsicóticos, exceptuando ziprasidona y paliperidona, son **metabolizados** por las enzimas de la familia del citocromo en la fase I, y glucuronidación de fase 2, sulfación y otras conjugaciones. La mayor parte de los metabolitos oxidados son inactivos biológicamente. Algunos de los metabolitos son activos, contribuyendo a la actividad biológica del compuesto original y complican la correlación de los efectos clínicos con las concentraciones plasmáticas. Los fármacos antipsicóticos no son inhibidores importantes de las enzimas de la familia citocromo, con algunas excepciones, como clorpromazina, perfenazina y tioridazina que inhiben a la isoenzima CYP2D6. En cambio, las semividas plasmáticas de algunos de estos fármacos se ven alteradas por la inducción o inhibición de los citocromos hepáticos, así como por los polimorfismos genéticos que afectan la actividad enzimática <sup>[1]</sup>.

En cuanto a la **eliminación**, los metabolitos de los antipsicóticos se excretan principalmente por la orina, y en menor medida por la bilis, siendo necesario ajustes de dosis, especialmente en ancianos y en casos de insuficiencia renal y hepática <sup>[1]</sup>.

#### 4.5 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de los antipsicóticos están relacionadas con la unión a los diferentes receptores. El **antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2** produce efectos secundarios extrapiramidales, acatisia, hiperprolactemia y a largo plazo el riesgo de discinesia tardía. Las alteraciones motoras agudas, como el parkinsonismo, movimientos discinéticos o acatisia suelen estar producidas por una sobredosificación. Estas discinesias agudas aparecen principalmente en las primeras semanas del tratamiento, disminuyendo a menudo con el tiempo y desapareciendo con la interrupción del fármaco. Son consecuencia del bloqueo dopaminérgico nigroestriado y son movimientos involuntarios: intranquilidad, espasmos musculares, mirada fija hacia arriba, tortícolis, proyección de la lengua, etc. La distonía suele afectar a los músculos de cabeza, cuello, lengua y a los músculos extraoculares <sup>[1,2]</sup>.

En el parkinsonismo hay una bradicinesia, ralentización generalizada y empobrecimiento del movimiento voluntario, con facies de máscara y una disminución de los movimientos del brazo durante la marcha. También puede aparecer temblor en reposo, sobretodo en extremidades superiores. A medida que disminuye el riesgo de distonía aguda con el trascurso de días a semanas es característico que este síndrome evolucione gradualmente. La bradicinesia y la facies de máscara pueden confundirse con una depresión. Los ancianos son los que tienen más riesgo de padecer estas reacciones adversas. Como tratamiento, son útiles los fármacos anticolinérgicos, aunque pueden afectar negativamente a la memoria y cognición <sup>[1,2]</sup>.

La discinesia tardía aparece tras tratamiento crónico con antipsicóticos, tras meses o años. Consiste en movimientos coreiformes, rápidos, repetitivos, estereotípicos, involuntarios e indoloros, de cara, ojos, con parpadeos o espasmos, boca, lengua, cuello, tronco o extremidades, con intensidad y combinaciones muy variables. Es más frecuente en los pacientes ancianos <sup>[1,2]</sup>.

El síndrome neuroléptico maligno es una reacción grave e infrecuente. Es un cuadro con signos de inestabilidad autónoma, con hipertermia y labilidad de pulso, presión arterial y frecuencia respiratoria, y con estupor, aumento de la creatinasa sérica y en ocasiones mioglobinemia con nefrotoxicidad. En sus formas más graves, puede llegar a persistir más de una semana después de la suspensión del fármaco y tiene mortalidad elevada. Está asociado a diversos tipos de antipsicóticos, pero su prevalencia puede ser mayor con dosis elevadas de fármacos potentes, sobre todo administrados por vía parenteral. Como tratamiento, a parte del tratamiento sintomático y el cese del fármaco antipsicótico, puede ser útil el dantroleno y la bromocriptina, agonista dopaminérgico <sup>[1,2]</sup>.

Los receptores D2 están involucrados en la vía túbero-infundibular, por lo que con la toma de antipsicóticos se puede producir hiperprolactemia, rápidamente reversible con la suspensión de estos. El aumento de prolactina puede provocar congestión de las mamas y galactorrea, y amenorrea en las mujeres y disfunción sexual en los hombres. La amenorrea implica concentraciones de estradiol sérico bajas, riesgo de pérdida de

densidad ósea, por lo que debe considerarse una reducción de la dosis, cambio de fármaco o si esto no es posible utilizar bromocriptina <sup>[1,2]</sup>.

Con relación al **antagonismo central de los receptores H1**, se asocian la sedación y el aumento de peso a través de la estimulación del apetito. Como fármacos sedantes, están los antipsicóticos típicos de baja potencia, como la clorpromacina y tioridazina, y los atípicos como clozapina y quetiapina. La suspensión de los antipsicóticos con propiedades sedantes provoca alteraciones del sueño e insomnio de rebote. El efecto sedante puede ser útil durante los episodios agudos de psicosis, pero si es excesiva interfiere en la evaluación del paciente, y no es bien tolerada por pacientes ancianos con delirio o demencia <sup>[1]</sup>.

El aumento de peso es un problema importante del tratamiento a largo plazo, y es importante para el cumplimiento del tratamiento, así como un factor influyente en la salud física y emocional del paciente, suele ser el efecto que más preocupa a los pacientes. Los fármacos con mayor riesgo de este efecto adverso son la olanzapina y clozapina, aunque puede estar presente con la toma de casi todos los antipsicóticos <sup>[1]</sup>.

El **antagonismo muscarínico de los receptores M1** provoca efectos anticolinérgicos, tanto centrales como periféricos. La mayoría de los antipsicóticos atípicos no tienen afinidad muscarínica, por lo que no presentan estos efectos. La clozapina está relacionada con un estreñimiento importante. Los medicamentos con efectos anticolinérgicos deben evitarse especialmente en pacientes ancianos, con demencia o delirio <sup>[1]</sup>.

El **antagonismo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$**  está relacionado con la aparición de hipotensión ortostática, especialmente problemático en ancianos con tono vasomotor deficiente. Los fármacos típicos de baja potencia son los que tienen afinidad mayor por estos receptores. Además de la hipotensión ortostática, pueden aparecer otras reacciones cardiovasculares, como alteraciones en el electrocardiograma, prolongación de la repolarización ventricular con alargamiento QR y PR, depresión del segmento ST, aplanamiento, ensanchamiento o inversión de la onda T y onda U. Generalmente estas alteraciones son reversibles. Las arritmias ventriculares y la muerte súbita pueden aparecer también, aunque no está bien esclarecido el mecanismo de relación con el tratamiento antipsicótico <sup>[1]</sup>.

Los fármacos antipsicóticos también presentan **efectos secundarios metabólicos**. Los principales efectos secundarios son el aumento de peso, la dislipemia, principalmente aumento de los triglicéridos séricos y alteraciones en el control de la glucemia, trastornos prediabéticos y diabetes. Entre los antipsicóticos típicos, las fenotiazinas de baja potencia (clorpromazina, tioridazina, etc) elevan los niveles séricos de triglicéridos. Respecto a los antipsicóticos atípicos, la clozapina, olanzapina y quetiapina aumentan también las concentraciones de triglicéridos en ayunas, y también pueden, en menor medida, incrementar los niveles de colesterol. La risperidona y paliperidona también pueden afectar al metabolismo lipídico, aunque en menor medida <sup>[1]</sup>.

Respecto al control de la glucemia, la hiperglucemia fue observada por primera vez con el tratamiento de clorpromazina. Entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina y olanzapina son los que más se han relacionado con la diabetes y la cetoacidosis <sup>[1]</sup>.

El aumento de peso provocado por los fármacos antipsicóticos y otros factores de riesgo para la diabetes, como la edad, raza, obesidad, tabaquismo o antecedentes familiares contribuyen a la aparición de disfunción metabólica <sup>[1]</sup>.

## **5. Farmacogenética de los antipsicóticos**

### **5.1 Citocromo P-450 (CYP)**

Los citocromos P-450 son un grupo de proteínas que se encargan del metabolismo de una gran cantidad de fármacos, así como de otras sustancias, y de la degradación de sustancias producidas por el propio organismo, como esteroides, sales biliares o vitaminas liposolubles. Están presentes en casi todos los tejidos, sobre todo en hígado e intestino delgado, localizándose principalmente en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico <sup>[3]</sup>.

Este grupo de enzimas contienen un grupo *hemo*, y el hierro de este grupo es reducido formando complejos con el monóxido de carbono, que absorben la luz a una longitud de onda de 450nm. La familia del citocromo P450 tiene más de 8.700 genes que codifican sus proteínas. Las enzimas con papel conocido se dividen en dos grupos, las que metabolizan productos ambientales que conforman sustratos potenciales, como fármacos, pesticidas, hidrocarburos o sustancias carcinógenas, y las que participan en la biosíntesis de compuestos como esteroides, vitaminas o antibióticos <sup>[2]</sup>.

Los CYP están agrupados en familias y subfamilias dependiendo de su secuencia de aminoácidos. Los que presentan un 40% de analogía en sus secuencias forman una familia, y si esta es superior al 55% una subfamilia. Se nombran con el prefijo CYP, posteriormente el número que indica la familia, una letra mayúscula que indicia la subfamilia y un número que indica la forma individual. Los genes se designan con la misma nomenclatura, pero en letra cursiva. La mayor parte de las biotransformaciones de las sustancias xenobióticas la realizan enzimas de las familias CYP1, CYP2 y CYP3, y siete isoenzimas de estas familias participan en el metabolismo hepático de la mayoría de los fármacos comercializados: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, siendo esta última la más abundante <sup>[1]</sup>.

La mayoría de las formas de citocromo P-450 catalizan un gran número de reacciones metabólicas a la vez, sin ser específicas de un sustrato, y al mismo tiempo, un mismo sustrato puede metabolizarse a través de más de una de estas formas. Una gran cantidad de productos químicos ambientales, entre los que están los fármacos, son sustratos de estas monooxigenasas, por lo que estas enzimas al favorecer la excreción de las sustancias xenobióticas potencialmente tóxicas constituyen una línea de defensa. Por otro lado, en otras ocasiones los metabolitos producidos en las vías metabólicas en las que participan son compuestos tóxicos, por lo que también están implicadas en la determinación de la potencial toxicidad <sup>[1]</sup>.

En cuanto al mecanismo de estas enzimas, el fármaco en su forma reducida se une al CYP-P450, y es oxidado mediante la transferencia de un átomo de oxígeno, se libera y el citocromo P450 se regenera en forma férrica (figura 3) <sup>[1]</sup>.

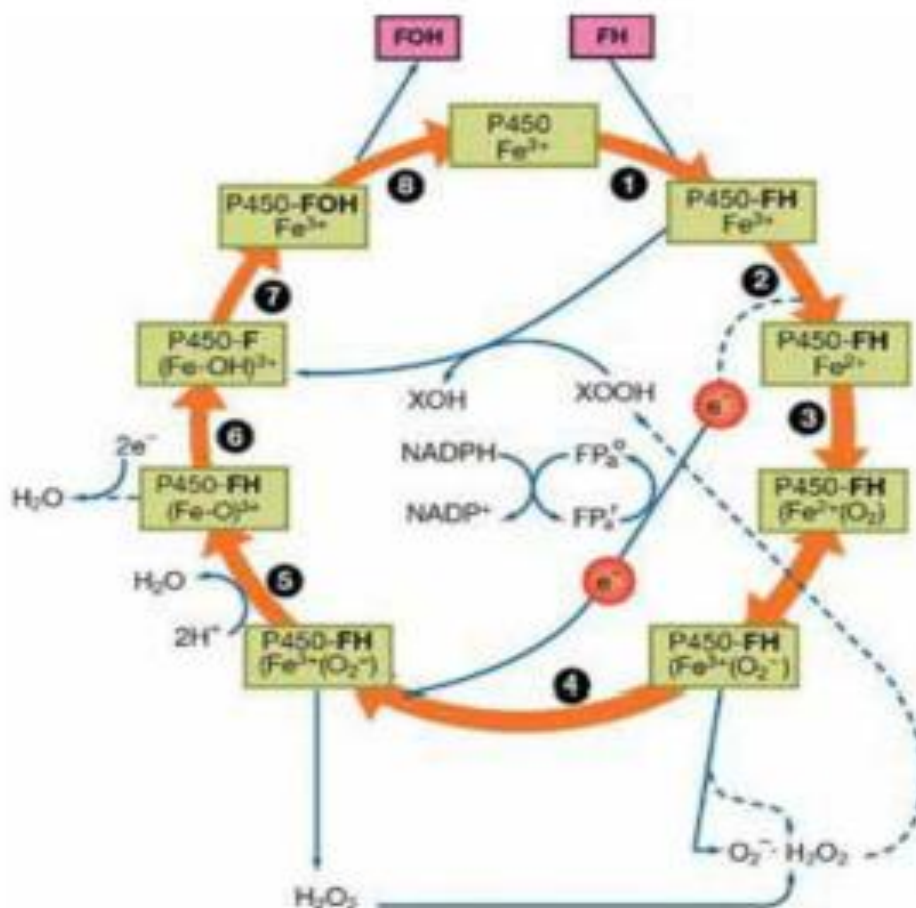


Figura 3. Mecanismo de acción del citocromo P450. Extraído de *Farmacología Humana*, Florez, 6 edición, 2013.

Muchas de las interacciones farmacológicas se producen por una alteración del metabolismo del CYP-450. Los fármacos que interactúan con CYP-450 de varias maneras pueden tener diferentes reacciones en una persona que en otra. Así mismo, los fármacos pueden ser metabolizados por solo una enzima citocromo o por múltiples. Los medicamentos pueden ser clasificados como inductores de reacciones enzimáticas, que incrementan la actividad de las enzimas microsomales hepáticas y favorecen la excreción, disminuyendo su concentración plasmática y la eficacia terapéutica, o como inhibidores, los que bloquean la actividad metabólica de una o más formas de CYP-450. El grado en que estos últimos afectan al metabolismo de otro fármaco es dependiente de la dosis y de su capacidad para unirse a la enzima <sup>[1, 3]</sup>.

Existen muchos mecanismos que regulan la expresión de los citocromos P450. Algunas formas se expresan de manera constitucional en el individuo, mientras que otras lo

hacen dependiendo del sexo, la fase del desarrollo, el tejido en el que están o su transcripción puede estar inducida por otras sustancias, como fármacos, hormonas o productos ambientales. Existe una gran variabilidad interindividual en el modo e intensidad en el cual se metabolizan los sustratos y los cambios en la actividad de transcripción que experimentan algunos citocromos tienen repercusión clínica. [2].

La gran variación en los niveles de las formas de CYP en plasma, cerebro, hígado y otros tejidos entre individuos está causada entre otros factores por polimorfismos genéticos. Estos polimorfismos pueden ser *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs), deleciones o duplicaciones de genes, pequeñas deleciones o duplicaciones o mayor número de copias. Las combinaciones de estos polimorfismos definen alelos, y las combinaciones de alelos se designan como diplotipos, que permiten clasificar a los metabolizadores en cuatro grandes grupos. Los metabolizadores normales, con actividad enzimática normal, tiene dos alelos funcionales normales o uno normal y otro con función parcialmente reducida. Los metabolizadores intermedios tienen actividad enzimática parcialmente reducida, con un alelo con función reducida y otro no funcional o uno con función normal y otro no funcional o con función reducida. Los metabolizadores pobres tienen baja o nula actividad enzimática, con dos alelos no funcionales. Por último, los metabolizadores ultrarrápidos, con actividad enzimática aumentada, tiene múltiples copias de alelos funcionales o alelos con función mejor de lo normal [1,2].

Un ejemplo es la enzima CYP2D6, que entre los citocromos es la que tiene mayor variabilidad fenotípica, con grandes cambios es la cantidad y función, y la gran mayoría causada por polimorfismos genéticos. Los diferentes alelos muestran función de CYP2D6 normal, reducida o no existente en diferentes individuos. Los grupos étnicos también han mostrado diferentes patrones de metabolización de citocromos. Un 10% de la gente de raza blanca tiene alelos mutados en *CYP2D6*, lo que causa una función deficiente, así estos pacientes a menudo responden inadecuadamente a agentes psicótropos que son activados por esta enzima. Un 1-3% de la población es metabolizadora ultra-rápida, y tiene múltiples copias del gen *CYP2D6*, y por lo tanto una función mejor, por lo que los niveles plasmáticos de ciertos fármacos son bajos [4].

La edad es otro factor que puede afectar a los niveles de CYP. El CYP2P6 en el cerebro es lento al nacer, mientras que aumenta gradualmente con la edad, alcanzando su máximo en la ancianidad. Por otro lado, los niveles hepáticos de CYP2D6 aumentan rápido después del nacimiento hasta niveles adultos y se mantienen posteriormente constantes. Esto implicada que los pacientes de mayor edad pueden responder de manera diferente a los adultos jóvenes, como por ejemplo a las drogas inactivadas por este citocromo. [4]

Los fármacos antipsicóticos están metabolizados principalmente por CYP2D6, CYP3A4, y CYP1A2. La relación entre las diferentes variantes de CYP y la respuesta de los antipsicóticos ha sido investigada por numerosos estudios (tabla 4).



Tabla 4. Antipsicóticos metabolizados por citocromos

ANTIPSICÓTICOS METABOLIZADOS POR CITOCROMOS	
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (Primera generación)	
Clorpromazina	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4
Flufenazina	CYP2D6
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (Segunda generación)	
Aripiprazol	CYP2D6 CYP3A4
Asenapine	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4
Brexpiprazol	CYP2D6 CYP3A4
Cariprazina	CYP2D6 CYP3A4
Clozapina	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4
Iloperidol	CYP2D6 CYP3A4
Lurasidona	CYP3A4
Olanzapina	CYP2D6 CYP1A2
Quetiapina	CYP3A4 CYP3A5
Risperidona	CYP2D6 CYP3A
Ziprasidona	CYP1A2 CYP3A4

### 5.1.1 CYP2D6

CYP2D6 es una enzima hepática que actúa como la vía primaria de metabolización de numerosos antipsicóticos, como clozapina, olanzapina, risperidona, paliperidona y setindol. La familia CYP2 es la más grande y diversa de las familias de citocromos, y aunque CYP2D6 solo representa el 2% del contenido hepático de citocromos, es muy importante en el metabolismo de los fármacos. Esta enzima también se expresa en otros tejidos, como cerebro, riñón, pulmón, placenta, mama e intestino <sup>[4]</sup>.

Actualmente han sido identificadas más de 1400 variantes en CYP2D6. Estos polimorfismos genéticos de CYP2D6 han sido los más estudiados en el contexto de metabolismo farmacológico, se han identificado más de 80 alelos diferentes entre población humana diversa y diferentes grupos étnicos. La actividad de esta enzima depende de la presencia de alelos dominantes y recesivos (tabla 5). Los alelos *CYP2D6*\*1, \*2, \*33, y \*35 son alelos activos, mientras que los alelos *CYP2D6* \*9, \*41, causan disminución de la actividad enzimática por disminución de la expresión genética y *CYP2D6* \*10, \*17 y \*36, causan esta disminución por alteración de la conformación de las proteínas. La actividad de CYP2D6 afecta la biotransformación de sus sustratos, por lo que los aumentos o disminuciones de su función influyen en la farmacocinética y tienen una importancia relevante en el efecto dosis-dependiente <sup>[6, 8]</sup>.

El alelo inactivador más común en la población europea es *CYP2D6*\*4, que ha sido identificado con frecuencias de 0% en el este asiático y frecuencias de hasta 19% en población europea de raza blanca <sup>[6, 8]</sup>.

Otros alelos con pérdida de función son *CYP2D6*\*3, \*5-8, \*11-16, \*19-21, \*38, \*40, y \*42. Este fenotipo de pobres metabolizadores se ha observado en un 7-10% de las personas de raza caucásica, 6% de asiáticos, y 3-8% de afroamericanos <sup>[6, 8]</sup>.

Esta variabilidad genética se debe también a las duplicaciones o deleciones del gen completo de *CYP2D6*. La delección de este gen resulta en el alelo \*5, mientras que la duplicación genética da lugar a un fenotipo de metabolizador ultrarrápido (UM), ya que las copias funcionales de la enzima están duplicadas. La frecuencia de este fenotipo UM se encontró en un 0-2% de la población del este asiático, en un 1-10% de la raza caucásica y en hasta un 29% en algunas poblaciones africanas <sup>[8]</sup>.

El estatus metabolizador de CYP2D6 influye de manera importante en el metabolismo de los antipsicóticos, provocando cambios en los parámetros farmacocinéticos, como la exposición global, definida por el área debajo de la curva concentración/tiempo, semivida, aclaramiento y concentración. La magnitud de esta influencia es diferente en cada medicación, pudiendo aumentar el área debajo de la curva de un 47% a un 641% para los metabolizadores pobres. La semivida mostró un aumento del doble para los pobres metabolizadores de aripiprazol, iloperidona, pimozida y tioridazina, y un aumento de siete veces para risperidona <sup>[6, 8]</sup>.

Tabla 5. Alelos de CYP2D6 relacionados con la actividad enzimática.

GEN	Alelos comúnmente estudiados	Actividad enzimática	Fenotipo esperado
CYP2D6	*1, *2, *2A, *35	Activa	Metabolizadores extensos/normales: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dos alelos activos</li> <li>- Un alelo activo y otro parcialmente activo</li> </ul>
	*9, *10, *17, *29 *36, *41	Parcialmente activa	Metabolizadores intermedios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un alelo activo y otro inactivo</li> <li>- Un alelo parcialmente activo y otro inactivo</li> <li>- Dos alelos parcialmente activos</li> </ul>
	*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *14, *15	Inactiva	Metabolizadores pobres: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dos alelos inactivos</li> </ul>
	Duplicación genética		Metabolizadores ultrarrápidos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tres o más alelos activos</li> </ul>

Hay fármacos en los que se expresa en sus indicaciones y etiquetaje los efectos del estatus metabolizador en los parámetros farmacocinéticos. Esto va desde comentarios generales a implicaciones específicas en cuanto a las dosis. Entre estos ajustes de dosis, destaca el de aripiprazol, brexpiprazol, iloperidona y pimozida para los metabolizadores pobres conocidos. Algunas guías también recomiendan el ajuste de dosis para risperidona y haloperidol en los metabolizadores pobres [6, 8].

Numerosos estudios han investigado la relación entre el genotipo de CYP2D6 y la concentración plasmática de los antipsicóticos, encontrando concentraciones mayores de 1.1-4.5 veces en los metabolizadores pobres respecto a los metabolizadores normales para aripiprazol, risperidona, haloperidol, perfenazina y tioridazina. Los metabolizadores pobres o lentos son también los que tienen mayor riesgo de desarrollar efectos adversos extrapiramidales [5, 6, 8].

En cuanto a fármacos inhibidores de esta isoforma de citocromos destacan algunos antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina fluoxetina, paroxetina y sertralina [4].

### 5.1.2 CYP1A2

CYP1A2 representa sobre el 13% del contenido total de citocromos, y es principalmente una enzima que se encuentra en el hígado, encargada de metabolizar productos

químicos y toxinas ambientales. La familia CYP1 se encarga principalmente de catalizar el metabolismo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos e hidrocarburos aromáticos halogenados. Estas enzimas también tienen importantes variaciones en su actividad debido a una gran variedad de factores moduladores, como los polimorfismos genéticos, edad, género o factores dietéticos [4].

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos son componentes del humo del tabaco, y CYP1A2 puede activar un carcinógeno presente en el humo del tabaco, el benzopireno, que es un fuerte inductor de CYP1A2, ya que puede aumentar la síntesis de la isoenzima. Así, entre los factores inductores de esta isoenzima se encuentra el tabaco y fármacos como la carbamazepina, rifampicina, barbitúricos, griseofulvina u omeprazol. Entre los inhibidores, se encuentran la cafeína, la amiodarona o el ciprofloxacino [4].

CYP1A2 es otra enzima importante en la biotransformación de algunos antipsicóticos, como se ve en la tabla 4. Los efectos de los polimorfismos genéticos de esta isoenzima no están tan bien definidos como en el caso de CYP2D6, además, no hay un acuerdo universal para definir los grupos de metabolizadores de CYP1A2 por genotipos [8].

Como se ha citado anteriormente, la actividad de CYP1A2 está muy influida por factores ambientales, como la dieta y el tabaco, por lo que hace más difícil entender el efecto del genotipo de CYP1A2. Las variantes más estudiadas de este gen son CYP1A2\*1F, \*1K, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*11, \*15, y \*16. CYP1A2\*1F induce la expresión, por lo que aumenta la función enzimática, mientras que CYP1A2\*1K, \*4, \*7, \*8, \*11, \*15, y \*16 la disminuyen y CYP1A2\*6 la suprime [6, 8].

La utilidad clínica del genotipo de CYP1A2 todavía no está muy clara, pero es muy importante para entender su farmacocinética tener en cuenta el importante efecto que representa el tabaco. En pacientes con psicosis la tasa de fumadores es el doble que en la población general. Los hidrocarburos presentes en el tabaco son inductores de CYP1A2, por lo que aumentan el aclaramiento de fármacos antipsicóticos como clozapina, olanzapina, clorpromazina o haloperidol. Actualmente, el hecho de ser fumador tiene mayor efecto en el metabolismo de la clozapina que todas las variantes genéticas estudiadas de CYP1A2 [4, 6, 8].

### 5.1.3 CYP3A

La subfamilia de CYP3A incluye CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, y CYP3A4. Representan aproximadamente el 30% del contenido del hígado y están también en gran cantidad en otros tejidos, especialmente en el intestino. Están involucradas en el metabolismo de números fármacos, entre ellos algunos antipsicóticos, como se ve en la Tabla 4 [4, 8].

CYP3A4 y CYP3A5 son las enzimas más prevalentes en adultos de esta subfamilia, y variaciones en los genes que las codifican pueden tener un papel en la farmacocinética de los antipsicóticos [8].

El gen CYP3A5 está en el cromosoma 7q22.1, y contiene 13 exones codificantes de los que se han identificado hasta ahora más de 2000 variantes. La actividad de CYP3A4 y CYP3A5 es muy diferente entre individuos, pero la mayoría de los alelos identificados de

*CYP3A4* han demostrado tener pocos efectos en la actividad enzimática. Entre los alelos estudiados están \*1, \*13, \*15A, y \*22, con algunos cambios estructurales o en la actividad relacionados con ellos, pero actualmente no hay grupos de metabolizadores aceptados relacionados con ellos [8].

Por otra parte, las variantes de *CYP3A5* relacionadas con cambios en la expresión o función enzimática sí que han sido definidos. El alelo *CYP3A5*\*3 es el más común con pérdida de función en la población blanca, con frecuencias en poblaciones africanas del 18% y en europeas de hasta el 94%. Otros alelos con pérdida de función son *CYP3A5*\*6 y \*7 y alelo con función reducida es *CYP3A5*\*[8].

Debido a que metabolizan gran cantidad de fármacos, las interacciones farmacológicas pueden provocarse por la acumulación de sustratos, ya sean inductores o inhibidores. Como fuertes inhibidores, se encuentran el ketoconazol, itraconazol y eritromicina, que han causado un aumento de los niveles farmacológicos, llegando a producir alargamiento del intervalo QT, Torsade des pointes. Otros compuestos que actúan como inhibidores son: fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona o inhibidores de proteasa. Como inductores de la actividad enzimática, están carbamacepina, fenitoina, rifampicina y barbitúricos [4].

Entre los fármacos antipsicóticos metabolizados por *CYP3A4* está la quetiapina, cuya farmacocinética se puede ver fuertemente afectada por la administración simultánea de ketoconazol, claritromicina y carbamacepina. Esta enzima también está implicada en la activación hepática de la clozapina, que causa hepatotoxicidad en un pequeño porcentaje de pacientes, por lo que las variaciones interindividuales en los niveles de *CYP3A4* también pueden provocar cambios en la reacción del tejido hepático a los metabolitos de la clozapina [4].

## **5.2 Sistema dopaminérgico**

### **5.2.1 Receptores dopaminérgicos**

Diversos estudios han investigado genes dopaminérgicos relacionados con la respuesta terapéutica, especialmente *DRD2*, y también *DRD3* y *DRD4*. Más de 4000 variantes en *DRD2* han sido identificadas. Los polimorfismos de *DRD2* significativamente asociados con la respuesta al tratamiento antipsicótico son *rs180498*, *rs1079597*, y *rs2514218*. Este último, localizado 47-kb upstream del gen *DRD2*, previamente había sido asociado al riesgo de desarrollar esquizofrenia, así como a la respuesta de antipsicóticos como clozapina y risperidona [7,8].

El polimorfismo *rs1800497*, se llama Taq1A, nomenclatura derivada por la enzima de restricción endonucleasa usada para identificar este SNP. El alelo A1 de Taq1A se encuentra 10kb downstream de *DRD2* y está asociado a la expresión de D2 y a densidad reducida del receptor estriatal. Este alelo está ligado a otras dos variantes intrónicas de *DRD2*, *rs2283265* y *rs1076560*, que favorecen el splicing de *DRD2*. Han sido descritas asociaciones entre el alelo Taq1A\_A1 y la respuesta sintomática, aunque metaanálisis posteriores no mostraron asociación significativa. Respecto a los portadores del alelo Taq1A\_A2, metaanálisis han demostrado un aumento del 30% en la probabilidad de

desarrollar discinesia tardía, sobre todo con los antipsicóticos típicos. El genotipo Taq1A también ha sido asociado a otros efectos secundarios, como el aumento de peso o la hiperprolactinemia [6,7,8].

El polimorfismo *DRD2 -141 Ins/Del* consiste en una inserción o delección de una base de citosina y está localizado en la región promotora, aproximadamente 285 nucleótidos upstream del sitio de inicio de codificación. El alelo 141 Del\_C está asociado con una expresión alterada de D2 y respuesta disminuida al tratamiento antipsicótico. Los portadores del alelo 141 Del\_C tienen aproximadamente una probabilidad de 35% menor de responder al tratamiento que los homocigotos de la inserción [6,7,8].

La asociación de *DRD3 rs6280* (Ser9Gly) con la respuesta farmacológica también ha sido muy estudiada, debido a la afinidad de los antipsicóticos por el receptor D3, pero actualmente los estudios siguen sin mostrar una asociación evidente, aunque metaanálisis sugieren una peor respuesta en los portadores de este alelo. La asociación entre *DRD1 rs5326*, *rs4867798*, *rs4532*, y *rs686*, *DRD3 rs6280*, y *DRD4 rs1800955* y *rs4646984* ha sido también estudiada mostrando asociación no significativa [6,7,8].

### 5.2.1 GEN *COMT*

Este gen, localizado en el locus 22q11, de la enzima catecol O-metiltransferasa, está también relacionado con las vías dopaminérgicas. Esta enzima interviene en la degradación de dopamina. Han sido identificadas más de 1900 variantes de este gen. La mutación con cambio de sentido, Val158Met (c.472 G>A), *rs4680* está asociada a la respuesta antipsicótica. Este alelo provoca la termoinestabilidad de la enzima COMT, disminuyendo el catabolismo de la dopamina, y, por tanto, aumentando los niveles de dopamina en áreas del cerebro como la corteza prefrontal, aumentando la respuesta clínica a los fármacos antipsicóticos, con una mejoría de la función cognitiva. Los homocigotos del alelo Met han mostrado una mejor respuesta terapéutica y una mejoría del comportamiento en los pacientes tratados con antipsicóticos [6, 7, 8, 10].

### 5.3 Sistema serotoninérgico

Los antipsicóticos atípicos tienen mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos (5-HT) que por los receptores D2, por lo que los polimorfismos asociados a sus genes tienen implicación en la eficacia y tolerabilidad de estos fármacos.

#### 5.3.1 *HTR2A*

El gen *HTR2A* codifica los receptores de serotonina 2A (5HT2A), receptor de los antipsicóticos atípicos más estudiado a nivel genético [7].

El polimorfismo T102C (c.102C>T, S34S; *rs6313*) ha sido relacionado con la respuesta farmacológica. El alelo T aumenta moderadamente las probabilidades de respuesta. Además, también se ha sugerido en diversos estudios relación entre el alelo 102C y un incremento modesto del riesgo de desarrollar discinesia tardía [6, 8].

El alelo G de este polimorfismo, A-1438G (rs6311) se encuentra en la región promotora del gen. Los portadores alélicos de este SNP han demostrado una respuesta más pobre al tratamiento farmacológico, con una disminución de la actividad promotora del gen [6, 8].

Otro polimorfismo estudiado es HIS452Tyr (Histamina y tirosina en el aminoácido 452), que ha demostrado estar asociado con una peor respuesta farmacológica, aunque esto no ha sido observado en todos los estudios [6, 8].

### **5.3.2 HTR2C**

El receptor serotoninérgico 2C está codificado por el gen *HTR2C*, y está relacionado con los efectos de ganancia de peso, síntomas negativos y efectos cognitivos [8].

El receptor HTR2C está implicado en el aumento del apetito, y sus antagonistas causan un aumento del apetito y aumento de peso [14].

El polimorfismo C-759 T (rs3813929) está asociado principalmente con la ganancia de peso. Este alelo C ha demostrado una reducción de la transcripción y ha sido constantemente asociado a un aumento del 240% al 270% en el riesgo de aumento de peso, en múltiples metaanálisis. El alelo T está relacionado con una mejor expresión y menor ganancia de peso [6, 8, 9].

Otros polimorfismos estudiados con posible respuesta asociada de los antipsicóticos son rs1328685, rs643627, rs498177, y rs1414334 [7].

### **5.3.3 HTR1A**

El receptor de serotonina 1A está codificado por el gen *HTR1A*. El polimorfismo rs6295 ha sido asociado significativamente con una mejoría en los síntomas clínicos. Estudios recientes asocian este polimorfismo a una mejoría de los síntomas negativos, pero no a una mejoría global de los síntomas positivos, aunque estos polimorfismos todavía requieren un mayor número de estudios [7].

El polimorfismo rs1364043 y el haplotipo rs10042486-rs6295-rs1364043 ha sido relacionado con la mejoría de los síntomas negativos [7].

## **5.4 Otros genes**

Hay muchos otros genes candidatos a ser estudiados relacionados con la respuesta antipsicótica, aunque los que más asociación ha demostrado hayan sido los genes de los citocromos y de los receptores dopaminérgicos.

Polimorfismos en los genes glutamatérgicos han sido relacionados con la respuesta antipsicótica. De entre todos los estudiados el que ha demostrado asociaciones más fuertes ha sido el polimorfismo rs2069062 del gen *GRM7* (type-7 metabotropic glutamate receptor) [7].

El polimorfismo rs8636 del gen *SNAP25* (synaptosomal-associated protein 25 kDa) y el polimorfismo rs7968606 del gen *ANKS1B* (ankyrin repeat and sterile alpha motif domain-containing protein 1B) han mostrado una asociación significativa con la respuesta a amisulprida <sup>[7]</sup>.

## 6. GWASs (Genome-Wide Association Studies)

En los últimos años con el avance de las técnicas genéticas se ha facilitado el estudio de polimorfismos en todo el genoma a través de los GWASs. <sup>[6]</sup>

Los siguientes polimorfismos han sido asociados significativamente a la respuesta terapéutica.

Tabla 6. Polimorfismos asociados a respuesta antipsicótica <sup>[6, 7]</sup>.

GEN	Polimorfismo
<i>CNTNAP5</i> <i>Contactin-associated protein-like 5</i>	rs12711680
<i>GRM7</i>	rs2133450 rs2069062 rs2014195
<i>GRID2</i> <i>Glutamate ionotropic receptor delta type subunit 2</i>	rs9307122 rs1875705
<i>ERBB4</i> <i>ErbB2 receptor tyrosine kinase 4</i>	rs643568
<i>MEGF10</i> <i>Multiple EGF-like domains 10</i>	rs72790443
<i>PCDH7</i> <i>Protocadherin 7</i>	rs9291547
<i>SLC1A1</i> <i>Solute carrier family 1 member 1</i>	rs1471786
<i>TNIK</i> <i>TRAF2 and NCK-interacting kinase</i>	rs6444970
<i>PPP1R18</i> <i>Protein phosphatase 1 regulatory subunit 18</i>	rs3129996



Además, tres polimorfismos han sido asociados a la respuesta terapéutica de un antipsicótico concreto: rs2239063 en *CANCA1C* y olanzapina, rs17022006 en *CNTN4* y aripiprazol y rs16921385 en *SLC1A1* y risperidona <sup>[7]</sup>.

La identificación de estos genes es relevante clínicamente y muestra nuevas vías de estudio para el mecanismo de acción de los antipsicóticos.

## **7. Farmacogenética y reacciones adversas de los antipsicóticos**

### **7.1 Reacciones adversas motoras**

Los antipsicóticos están relacionados con varias alteraciones motoras. Entre ellas, está la discinesia tardía (DT), grave e irreversible, que ocurre en entorno un 25% de los pacientes tratados con antipsicóticos, siendo mucho más frecuente con el tratamiento con antipsicóticos de primera generación. Dentro de los factores de riesgo clínico se incluyen la edad avanzada, el sexo, y la dosis y duración del tratamiento. Los genes candidatos a estar relacionados con el desarrollo de esta reacción adversa han sido extensamente investigados, y hay numerosos estudios que apoyan la implicación genética en el desarrollo de la discinesia tardía <sup>[6]</sup>.

Respecto a los genes dopaminérgicos, los portadores del alelo A2, polimorfismo Taq1A (rs1800497), en el gen *DRD2* ha mostrado un riesgo mayor de desarrollar DT. La delección -141C en *DRD2* está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar síndrome extrapiramidal agudo <sup>[6, 10]</sup>.

En el polimorfismo Ser9Gly en *DRD3*, el alelo Gly está asociado en diversas razas étnicas a un aumento mayor del riesgo de desarrollar DT. El SNP en *DRD3* rs167771 ha sido asociado con síndrome extrapiramidal agudo inducido por antipsicóticos <sup>[6, 10]</sup>.

Respecto a los receptores serotoninérgicos, el polimorfismo rs6313, c.102C>T, en el gen *HTR2A* está asociado al desarrollo de DT <sup>[6]</sup>.

En el gen *COMT* está el polimorfismo Val158Met, siendo el alelo Met protector contra la DT. También ha demostrado ser protector contra la DT el alelo Val del polimorfismo Ala9Val en *MnSOD* (*Manganese Superoxide Dismutase*) <sup>[6, 10]</sup>.

Respecto a los citocromos, *CYP2D6* es un gen asociado a la aparición de DT. Se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo 1846G>A, *CYP2D6*\*4 y la aparición de síndrome extrapiramidal y DT. Se han documentado asociaciones entre la variante *CYP1A2*\*F y DT, aunque la asociación entre los genes de los citocromos y la aparición de DT tiene que seguir siendo estudiada para evaluar la utilidad clínica respecto al desarrollo de estas reacciones adversas <sup>[7]</sup>.

Cuatro SNPs han mostrado una asociación significativa con efectos extrapiramidales: rs1124491 en *DRD2*, rs1124491 en *HTR2A*, rs363341 en *SLC18A2* (*Solute Carrier family 18 member A2*) y rs9567733 en *GRIK3* (*Glutamate Ionotropic Receptor Kainate type subunit 3*) <sup>[7]</sup>.

De todos los genes que han sido estudiados para establecer su asociación con el desarrollo de las reacciones adversas motoras, los hallazgos más prometedores han sido encontrados en los genes dopaminérgicos, aunque todavía se necesitan más estudios para poder incluir estos hallazgos genéticos en test predictivos para usarlos en el ámbito clínico.

## **7.2 Síndrome metabólico- Ganancia de peso**

Dentro de las reacciones adversas producidas por los fármacos antipsicóticos, el síndrome metabólico y la ganancia de peso son efectos comunes, que producen morbilidad y mortalidad, y sobre todo aparecen con el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, especialmente con clozapina y olanzapina. Además de la morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad y al síndrome metabólico, la ganancia de peso también supone un componente social, que lleva muchas veces a la mala adherencia al tratamiento <sup>[6]</sup>.

La fisiopatología de la ganancia de peso no está muy clara, aunque interacciones entre múltiples neurotransmisores en las áreas cerebrales están implicadas en la regulación de factores como la ingesta, el gasto de energía, metabolismo o el peso. Los factores genéticos pueden jugar un papel importante, ya que se han encontrado múltiples genes asociados a obesidad, y además algunos de estos neurotransmisores implicados en la fisiopatología son diana de fármacos como los antipsicóticos <sup>[7]</sup>.

Entre todos los genes estudiados, los hallazgos más consistentes están relacionados con el gen *HTR2C*, con múltiples SNPs mostrando asociación con el aumento de peso inducido por antipsicóticos en numerosos estudios. Este gen está localizado en el cromosoma Xq24, y estudios experimentales han demostrado la relevancia de los receptores 5HTR2C en la regulación del apetito y la ingesta. El polimorfismo más estudiado es rs3813929, C-759-T, localizado en la región promotora del gen y probablemente implicado en la regulación de la expresión. Se ha demostrado que el alelo T está asociado con un aumento de la actividad transcripcional del gen, teniendo un efecto protector contra el aumento de peso asociado a los antipsicóticos, probablemente porque mejora la expresión del gen, contrarrestando así en parte el efecto antagonista de los antipsicóticos sobre el receptor 5HTR2C. El alelo C es el más común en la población. Otro SNP, el rs518147, se encuentra a solo 62bp del polimorfismo C-759-T, por lo que se cree que puede representar la misma señal. El polimorfismo rs6318 está localizado en un exón a 150kb de los dos anteriores. Es una mutación missense, con una sustitución de una cisteína por una serina en la posición 23 de la secuencia proteica, que también afecta a la función del receptor <sup>[6, 11]</sup>.

El sistema dopaminérgico, especialmente *DRD2*, también tiene una asociación con la ganancia de peso asociada a los antipsicóticos, lo que se explica porque al ser los receptores dopaminérgicos D2 la principal diana de los fármacos antipsicóticos, también son los responsables en gran medida de sus efectos adversos <sup>[11]</sup>.

La leptina es una hormona que actúa en el hipotálamo regulando el apetito y el gasto energético. Su asociación con la ganancia de peso ha sido estudiada en numerosos

estudios, especialmente el polimorfismo rs779909, A-2548-G, del gen *LEP*. El alelo G ha mostrado ser de riesgo en algunos estudios, pero actualmente la asociación entre el polimorfismo y el aumento de peso no está clara. [7]

El polimorfismo rs1800544, C-1291-G, en el gen *ADRA2A* (*Alpha-2-adrenergic receptor*) está asociado a un mayor riesgo de ganancia de peso. El receptor alfa 2A es diana de muchos antipsicóticos, especialmente los de segunda generación, como clozapina, olanzapina o risperidona. El sistema adrenérgico inerva el tejido adiposo, y este polimorfismo ha sido asociado con acumulación de la grasa corporal [11].

El gen *GNB3* (*β3-subunit of G-protein receptors*) también ha sido asociado al aumento de peso relacionado con los antipsicóticos. En el polimorfismo rs5443, C-825-T, los portadores de alelo T mostraron un riesgo mayor de aumento de peso. Este alelo T está asociado a un mayor riesgo de obesidad y enfermedad cardiovascular en la población general [11].

Otro gen asociado a obesidad en la población general en diversos GWASs es *MC4R* (*Melanocortin 4 receptor*), y se ha encontrado una asociación en una cohorte entre el polimorfismo rs489693 y el aumento de peso asociado a los antipsicóticos [11].

También se ha encontrado asociación entre polimorfismos de *INSIG2* (*Insuline Induced Gene 2*) y aumento de peso, siendo el rs17047764 el que tiene mayor asociación significativa [11].

BDNF es un factor neurotrófico involucrado en la neurogénesis, supervivencia neuronal y plasticidad sináptica, que contribuye al control de la ingesta de comida y el peso corporal. El polimorfismo rs6265, Val66Met, en *BDNF* ha sido estudiado en numerosos estudios, mostrando asociación con el aumento de peso asociado a antipsicóticos [7].

Polimorfismos en el gen *SNAP25* (*Synaptosoma Associates Protein 25kDa*) también han sido asociados al aumento de peso, pero en un número menor de estudios y con menos consistencia [7, 11].

**En resumen**, se han encontrado polimorfismos en diferentes genes asociados al aumento de peso asociado a los antipsicóticos: *ADRA2A*, *BDNF*, *DRD2*, *GNB3*, *HTR2C*, *INSIG2*, *MC4R* y *SNAP25*. De todos ellos, el polimorfismo C-759-T en el gen *HTR2C* es el que ha mostrado hallazgos más consistentes y asociación significativa con el aumento de peso, siendo el único que actualmente es aplicable a nivel clínico. La asociación de *ADRA2A*, *DRD2*, *GNB3*, *MC4R* e *INSIG2* es moderada, mientras que la asociación de otros genes como *BDNF* y *SNAP25* con el aumento de peso es menos consistente [7, 11].

### 7.3 Hiperprolactinemia

El aumento de los niveles de prolactina es una reacción adversa frecuente con el uso de antipsicóticos. La síntesis y secreción de la prolactina se inhiben en la glándula pituitaria mediante la dopamina y la activación de sus receptores D2. Debido a esto, se ha estudiado la asociación entre polimorfismos del gen *DRD2* y el aumento de los niveles de prolactina en sangre [7].

Los portadores del alelo A1, en el polimorfismo Taq1A *DRD2* han mostrado un aumento significativo de los niveles de prolactina en sangre, respecto a los no portadores de este alelo, en los pacientes con tratamiento antipsicótico [7, 12, 14].

También se ha encontrado asociación entre los siguientes polimorfismos e hiperprolactinemia: rs1341236 en *PRL (Prolactin gene)*, rs4680 en el gen *COMT* y rs17326429 en el gen *HTR2C*. Es necesario más estudios e investigar el efecto de la combinación de diversos polimorfismos para poder predecir el riesgo de desarrollar hiperprolactinemia [7].

#### 4.4 Agranulocitosis

La clozapina, fármaco útil en la esquizofrenia resistente al tratamiento, tiene riesgo de reacciones adversas hematológicas, como la granulocitopenia o la agranulocitosis. El tratamiento con clozapina está asociado a un 2% de incidencia de agranulocitosis. Los HLA, genes de los antígenos leucocitarios humanos, están implicados en el desarrollo de este efecto secundario [6].

El marcador HLA-B38 está sobrerrepresentado en pacientes afectados con agranulocitosis inducida por clozapina, así como el haplotipo *HLA-B38*, DR4 y DQw3 [6].

Otros antígenos HLA asociados con la agranulocitosis inducida por clozapina son: HLA-DRB5\*0201 y HLA-Cw-7 y haplotipos con *HLA-Cw-B* y *HLA-DRB5-DRB4* y los alelos *HLA-DQB1 126Q* y *HLA-B 158* [6, 7].

La primera aplicación clínica se realizó en 2007 con un test que incluía el polimorfismo G-6672-C en *HLA-DQB1*, para detectar los portadores del alelo C, con un mayor riesgo de desarrollar agranulocitosis. Este test presentaba una gran especificidad, 98.4%, pero una sensibilidad baja, 21.5% [6, 7].

## 8. Conclusiones

Los fármacos antipsicóticos presentan gran variabilidad en la respuesta terapéutica y en la aparición de reacciones adversas. Hay numerosas variantes genéticas que han sido investigadas en numerosos estudios relacionadas con esta variabilidad.

A pesar de que se ha demostrado la influencia de estos polimorfismos con la respuesta clínica, actualmente su aplicación en la clínica es discutida. En la actualidad existen algunos test que se pueden aplicar en la clínica que incluyen polimorfismos relacionados con los principales sitios de acción, como los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos o COMT (tabla 7). Aun así, todavía no se usan en el ámbito clínico de manera constante, por lo que es necesario un mayor conocimiento y consenso para poder aplicar estos conocimientos a la hora de elaborar el plan terapéutico.

Tabla 7. Variantes genéticas comunes incluidas en test clínicos para la respuesta de los fármacos antipsicóticos <sup>[8]</sup>

Gene	Variant description	Variant classification	Frequency 1000 genomes populations						Association data
			AFR	AMR	EAS	EUR	SAS	All	
<i>COMT</i>	c.472 G>A, V158M rs4680	missense	0.28 A	0.38 A	0.28 A	0.50 A	0.44 A	0.37 A	Homozygous Met allele increased clinical response [OR=1.37, 95% CI: 1.02-1.85] <sup>81</sup>
<i>DRD2/ ANKK1</i>	c.2137G>A, E713K Taq1A; rs1800497	missense	0.33 A	0.39 A	0.41 A	0.19 A	0.31 A	0.33 A	Taq1A_A2 allele increased risk of tardive dyskinesia [OR=1.30, 95% CI: 1.09-1.55] <sup>57,58</sup>
<i>DRD2</i>	c.-486_-485 insC -141C ins/del rs1799732	5'-US pro- moter region	0.57 C Del	0.16 C Del	0.14 C Del	0.08 C Del	0.13 C Del	0.24 C Del	-141 Del_C decreased treatment response [OR=0.65, 95% CI: 0.43-0.97] <sup>56</sup>
<i>DRD3</i>	c.25A>G, S9G rs6280	missense	0.82 G	0.43 G	0.31 G	0.34 G	0.42 G	0.49 G	Gly allele increased risk of tardive dyskinesia [OR=1.17, 95%CI: 1.01-1.37] <sup>72</sup>
<i>HTR2A</i>	c.102C>T, S34S rs6313	synonymous	0.39 T	0.35 T	0.59 T	0.44 T	0.42 T	0.44 T	C allele increased risk of tardive dyskinesia [OR=1.64, 95% CI: 1.17-2.23] <sup>86</sup>
<i>HTR2C</i>	-759 C>T rs3813929	5'-US pro- moter region	0.01 T	0.12 T	0.15 T	0.16 T	0.28 T	0.13 T	C allele increased risk of weight gain [OR: 2.70; 95%CI: 1.46-5.01] <sup>100</sup>

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman L, Gilman A, Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
2. Armijo J, Mediavilla A, Florez Beledo J. Farmacología humana. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain ; 2013.
3. Jaimes-Santoyo Joel, De Montesinos-Sampedro Alberto, Elda Barbosa-Cobos Rosa, García Moreno-Mutio Sigfrid, Rodríguez-Ballesteros Diana, Esther Ocharán-Hernández María, Toscano-Garibay Julia, Beltrán-Ramírez Olga. El Citocromo P-450. Rev Hosp Jua Mex 2014; 81(4): 250-256
4. Mora Fernando, Molina Juan D, Zubillaga Elena, López-Muñoz Francisco y Álamo7 Cecilio. CYP450 and Its Implications in the Clinical Use of Antipsychotic Drugs. Clinical & Experimental Pharmacology. 2015;05(03). al., Clin Exp Pharmacol 2015, 5:3. doi:: 10.4172/2161-1459.1000176 .
5. Arranz MJ, Gonzalez-Rodriguez A, Perez-Blanco J, et al. A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. Transl Psychiatry. 2019;9(1):177. Published 2019 Jul 25. doi:10.1038/s41398-019-0511-9
6. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. Can J Psychiatry. 2014;59(2):76-88. doi:10.1177/070674371405900203
7. Yoshida K, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotic Drug Treatment: Update and Clinical Implications. Mol Neuropsychiatry. 2020;5(Suppl 1):1-26. doi:10.1159/000492332
8. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. Dialogues Clin Neurosci. 2016;18(3):323-337.
9. Li J, Hashimoto H, Meltzer HY. Association of Serotonin2c Receptor Polymorphisms With Antipsychotic Drug Response in Schizophrenia. Front Psychiatry. 2019;10:58. Published 2019 Feb 15. doi:10.3389/fpsyt.2019.
10. Ye J, Ji F, Jiang D, et al. Polymorphisms in Dopaminergic Genes in Schizophrenia and Their Implications in Motor Deficits and Antipsychotic Treatment. Front Neurosci. 2019;13:355. Published 2019 Apr 17. doi:10.3389/fnins.2019.00355
11. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr Bull. 2016;42(6):1418-1437. doi:10.1093/schbul/sbw058
12. Gassó P, Mas S, Bioque M, et al. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis. J Psychopharmacol. 2018;32(6):702-710. doi:10.1177/0269881118773026
13. Puangpetch A, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Koomdee N, Sukasem C. Genetic polymorphisms of HTR2C, LEP and LEPR on metabolic syndromes in patients treated with atypical antipsychotic drugs. J Pharm Pharmacol. 2018;70(4):536-542. doi:10.1111/jphp.12892

14. Miura I, Zhang J, Hagi K, Lencz T, Kane J, Yabe H et al. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;72:1-10.
15. Tarland E, Franke RT, Fink H, Pertz HH, Brosda J. Effects of 2-bromoterguride, a dopamine D2 receptor partial agonist, on cognitive dysfunction and social aversion in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(1):99-108. doi:10.1007/s00213-017-4747-x

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis tutores, por su implicación y estar siempre disponibles para resolver todas mis dudas y guiarme en este proyecto.

A mis padres, por animarme a salir de casa y cumplir mis sueños, siendo siempre mi gran ejemplo y modelo a seguir. A mi padre, por demostrarme desde pequeña lo que es amar lo que haces y disfrutar de tu profesión. A mi madre, por enseñarme lo que es la fortaleza y la lucha.

A Nacho, por ser mi hermano y amigo, y motivarme a ser mejor y un buen ejemplo cada día.

A mis amigos y amigas, los que se quedaron en casa y me reciben con los brazos abiertos cada vez que vuelvo, y los que aparecieron a lo largo de este camino para ayudarme a recorrerlo y convertir una nueva ciudad en mi segunda casa. Mención especial a Lucía y a Virginia por estar siempre presentes.

A todos los profesores y profesionales que me han enseñado todo lo que sé en la actualidad de esta profesión, trasmitiéndome su experiencia y sobre todo su vocación.